

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

THÈSE

N°
677

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jacques MEILLAUD

né le 21 décembre 1936 à PARIS 11^e

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UN NOUVEL
ANESTHESIQUE INTRA-VEINEUX NON BARBITURIQUE :
LE PROPANIDIDE.
A PROPOS DE 60 CAS.

Président : M. MERLE d'AUBIGNE, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V^e

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jacques MEILLAUD

né le 21 décembre 1936 à PARIS 11^e

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UN NOUVEL
ANESTHESIQUE INTRA-VEINEUX NON BARBITURIQUE :
LE PROPANIDIDE.
A PROPOS DE 60 CAS.

Président : M. MERLE d'AUBIGNE, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V^e

ANNÉE 1906

THÈSE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Par M. L. LAUD

né le 21 décembre 1886 à PARIS (16)

Interne des Hôpitaux de Paris



Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU NOUVEAU

SYSTÈME INTRA-VITREUX NON PARABOLIQUE :

LE PROPAGATEUR

A PROPOS DE 60 CAS

Président : M. MARIE D'ARNAUD, Professeur

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.
 1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON
 2^e ASSESSEUR Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale
Thérapeutique
Thérapeutique appliquée

MM.
CAUCHOIX (J.)
CONTE (M.)
LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique
Anatomie pathologique
Bactériologie

Biochimie médicale

Biologie médicale
Histologie
Parasitologie

Pathologie expérimentale

Physiologie

Physique médicale

Radiologie médicale

OLIVIER (G.)
NEZELOF (Ch.)
BARBIER (P.)
DESGREZ (P.)
DREYFUS (J.-Cl.)
BOURLIÈRE (F.)
COUJARD (R.)
LARIVIÈRE (M.)
LOEPER (J.)
RICHET (G.)
DEJOURS (P.)
ROUCAYROL (J.-Cl.)
SCHERRER (J.)
KELLERSHOHN (L.)
GOUGEROT (L.)
TUBIANA (M.)
FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)
Clinique cardiologique (Broussais)
— — (Boucicaut)

Beaujon
—
Cochin
Hôtel-Dieu
Saint-Antoine
Salpêtrière
Tenon

Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)
— — — (Foch)

Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)
Clinique endocrinologique (Pitié)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)
Clinique gynécologique (Broca)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)
Clinique des maladies du sang (Broussais)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)

Bicêtre
Broussais
Cochin
Hôtel-Dieu
Lariboisière
Pitié
Saint-Antoine
Saint-Antoine

MM.

REDON (H.)
SOULIÉ (P.)
LENÈGRE (J.)
LORTAT-JACOB (J.-L.)
N...
LEGER (L.)
PATEL (J.)
GOSSET (J.)
SICARD (A.)
OLIVIER (Cl.)
MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
PADOVANI (P.)
FÈVRE (M.)
DUBOST (Ch.)
MATHEY (J.)
DUPERRAT (F.)
DECOURT (J.)
LAMY (M.)
HUGUIER (J.)
DEGOS (R.)
TURPIN (R.)
MOLLARET (P.)
DELAY (J.)
HAMBURGER (J.)
BERNARD (J.)
CASTAIGNE (P.)
DEPARIS (M.)
MILLIEZ (P.)
BROUET (G.)
BARIÉTY (M.)
SÈZE (S. de)
DREYFUS (G.)
KOURILSKY (R.)
BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
} Baudelocque	MERGER (R.)
} Saint-Antoine	VARANGOT (J.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	OFFRET (G.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	BREGEAT (P.)
— — — (Cochin)	AUBRY (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie	THIEFFRY (S.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	BERNARD (E.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	MICHAUX (L.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DECHAUME (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	GAULTIER (M.)
Clinique toxicologique	JUDET (R.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	ABOULKER (P.)
Clinique urologique (Cochin)	COUVELAIRE (R.)
— — — (Necker)	LAPLANE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	DOMART (A.)
Sémiologie médicale (A. Chantin)	BOUVRAIN (Y.)
— — — (Lariboisière)	RAMBERT (P.)
— — — (Pitié)	WOLFROMM (R.)
— — — (Rothschild)	POILLEUX (F.)
Sémiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
Médecine	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
	POLONOVSKI (Cl.)
Pédiatrie	ROYER (P.)
	KREIS (B.)
Pneumo-Phtisiologie	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELCARRE (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie pathologique . . .	BOUYGOU (Ch.)	Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)
		Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique . .	SCHWARTZ (D.)
---	---------------

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque .	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

Son affectueux soutien m'a été précieux.

A MA FILLE, SOPHIE

A MES PARENTS

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde reconnaissance et le témoignage de ma grande affection.

A MES BEAUX PARENTS

Qu'ils soient assurés de ma très respectueuse affection.

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533912_0001

A mon Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur MERLE D'AUBIGNE

Professeur de Clinique chirurgicale
orthopédique et traumatologique de
l'Hôpital Cochin,

qui m'a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

A mon Maître, Monsieur le Professeur agrégé E. KERN

qui a bien voulu nous confier le sujet
de cette thèse et nous guider dans sa
réalisation.

En témoignage de notre profonde
reconnaissance.

A Monsieur le Docteur J.P.C. SAINT MAURICE

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse.

En témoignage de sa précieuse collaboration.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux,

Monsieur le Docteur BETOURNE

En témoignage de profonde gratitude et de
ma reconnaissance à celui qui m'a fait
connaître et aimer la Médecine.

Monsieur le Professeur Agrégé Y. BOUVRAIN

Qui m'a fait aimer la Cardiologie.

A mes autres Maîtres dans les Hopitaux :

Docteur MIALARET

Docteur EDELMAN

Docteur CHARLEUX

Professeur Agrégé DENOIX

Professeur HALBURGER

Professeur Agrégé CROSNIER

Professeur Agrégé ANTOINE

Docteur HERVET

A mes Conférenciers d'Externat et d'Internat :

- CAQUET
- CHEVALIER
- TESTART
- THENOT

A mes camarades de sous-colle.

I N T R O D U C T I O N

L'anesthésie générale pose de délicats problèmes en ce qui concerne les interventions de courte durée, car il n'existe généralement aucun rapport entre la brièveté de l'intervention et les conséquences de l'anesthésie (à savoir un réveil complet tardif, la reprise d'une vie normale impossible dans les heures qui suivent et la nécessité d'une surveillance médicale) ; c'est-à-dire, les mêmes obligations que celles requises pour une anesthésie de longue durée.

C'est pourquoi, l'anesthésie locale ou loco-régionale semble être l'anesthésie de choix en petite chirurgie, mais elle n'est pas non plus dépourvue d'inconvénients et connaît ses limites.

Si elle offre un incontestable intérêt, le risque n'en est pas pour autant exclu : possibilité d'une **idiosyncrasie** dès le début, de toxicité au moment du relâchement du garrot pouvant donner lieu à des complications graves (convulsions, arrêt cardiaque).

De nombreuses interventions de courte durée sont une contre-indication à l'anesthésie locale et cela pour de nombreuses raisons : champs opératoires plus ou moins étendus, plus sensibles que d'autres, ou existence à leur niveau d'un état inflammatoire.

A ces limites, s'ajoute le fait que l'anxieux refuse souvent l'anesthésie locale, car il ne veut "rien sentir ni voir". De même, l'anesthésie locale chez l'enfant entraîne souvent des répercussions psychiques (terreurs nocturnes, modifications caractérielles, énurésie).

En outre, le chirurgien lui-même préfère, le plus souvent, l'anesthésie générale, et cela pour son confort, son calme et pour la possibilité de prolonger l'intervention sans inquiéter le malade.

L'idéal serait donc un anesthésique général de courte durée, n'ayant pas les mêmes inconvénients que ceux cités au début de notre introduction ; et c'est l'un d'eux que, durant une année, nous avons eu l'occasion d'utiliser chez Monsieur le Professeur MERLE D'AUBIGNE, sous la direction du Professeur Agrégé E. KERN, chef du département d'Anesthésiologie de l'Hôpital Cochin : Le Propanidide (2 180 TH), anesthésique intra-veineux, non barbiturique, d'action ultra brève.

Nous envisagerons successivement :

- dans un premier temps, les Conditions d'une anesthésie générale, dite de courte durée et les produits qui furent utilisés jusqu'à ce jour pour ce type d'intervention et en particulier le dernier, le Détrovel,

- dans un deuxième temps, Les Propriétés physico-chimiques pharmacologiques et métaboliques du Propanidide.

- dans un troisième temps, l'Etude purement Clinique de ce produit,

- dans un quatrième temps enfin, nous comparerons nos résultats avec ceux des autres auteurs avant d'essayer, dans une certaine mesure, de dégager les propriétés et les indications de ce nouvel anesthésique général, d'action ultra brève.

CONDITIONS D UNE ANESTHESIE

DITE DE COURTE DUREE

Avant d'envisager les conditions d'une anesthésie de courte durée, il convient d' en délimiter les indications. Ce seront les interventions brèves dont on peut, dans une certaine mesure, déterminer la durée à l'avance (la petite chirurgie).

Cependant, les conditions requises pour une anesthésie sont identiques que celle-ci soit brève ou longue.

La prémédication pour une longue intervention a essentiellement deux buts :

- calmer l'angoisse qu'éveille chez la plupart des malades la perspective de l'intervention et souvent de l'anesthésie ; ce qui aide à assurer une bonne induction anesthésique et par là, une meilleure narcose,
- neutraliser les réactions secondaires de certains anesthésiques (hypersécrétions salivaires et bronchiques risques vagotoniques).

Pour l'anesthésie de courte durée, le rôle sédatif doit être peu important pour ne pas augmenter la phase intermédiaire post-opératoire.

CONDUITE DE L'ANESTHESIE

- En premier lieu, une entente parfaite doit exister entre le chirurgien et l'anesthésiste, de telle sorte que l'induction soit faite sur la table opératoire une fois l'opérateur habillé, ganté, prêt à intervenir dans les secondes qui suivent.
- l'induction premier temps se doit d'être extrêmement rapide, condition sine qua non. On conçoit mal en effet que la durée d'induction soit supérieure à la durée d'intervention.
- Profondeur de la narcose : celle-ci doit être suffisante pour supprimer toutes sensations douloureuses et entraîner de préférence un relâchement musculaire qui facilitera la tâche du chirurgien. Dans certains cas, pour obtenir une meilleure résolution musculaire, pourront être adjoints des relaxants agissant durant une courte durée (acétylcholinomimétique).
- Toxicité du produit utilisé : les interventions de courte durée ne réalisant pas d'urgence chirurgicale, les produits utilisés doivent être d'une toxicité très réduite, en particulier ils ne doivent pas entraîner de réaction secondaire (spasme de la glotte, vagotonie, lésions hépatiques ou rénales), et leur élimination doit être rapide et complète.
- Durée de l'anesthésie : le malade doit se réveiller dès la fin de l'intervention. Le réveil doit être net et complet sans

aucun trouble subjectif ni objectif (nausées, vomissements, dépressions respiratoires ou cardio-vasculaires ou tardifs, thrombose veineuse, pour n'en citer que quelques uns), permettant au malade un retour à son domicile, accompagné, dans les heures qui suivent. Les interventions de courte durée se faisant le plus souvent sur des malades dits ambulatoires.

De toute manière, il s'agit d'une anesthésie générale qui ne doit pas être entreprise sans matériel d'intubation et de ventilation dans la salle où se passe anesthésie et intervention.

PRODUITS UTILISES EN ANESTHESIE GENERAL POUR LES INTERVENTIONS DE COURTE DUREE

On peut dire que tous les anesthésiques généraux quel qu'ils soient, ont été utilisés pour les interventions de courte durée.

Actuellement, l'accord est unanime pour en rejeter deux : éther et chloroforme, du fait de la lenteur de l'induction, de la narcose prolongée et des complications, en particulier nausées et vomissements qu'ils procurent. Ils ne sont pas sans danger, surtout le chloroforme pour les cellules hépatiques.

Nous étudierons successivement les anesthésiques gazeux, volatiles et intra-veineux :

I - Anesthésiques gazeux

- le Protoxyde d'azote, découvert par PRIESTLEY en 1776, a été utilisé le premier comme anesthésique de courte durée (chirurgie dentaire).

C'est un bon produit atoxique, non irritant, non inflammable, non explosif, ne déprimant ni respiration ni circulation, ne provoquant ni vomissement ni dépression post-opé-

toires. Mais il n'assure pas une anesthésie au-delà du premier degré du stade 3 de Guédel. Par conséquent, sans résolution musculaire. De plus, des accidents ont été enregistrés, dûs notamment à une augmentation anormale de diffusion du gaz à travers la paroi alvéolaire.

- le Cyclopropane pourrait être considéré comme un bon agent pour l'anesthésie de courte durée si n'existaient certains défauts majeurs : action dépressive très importante sur la respiration, le myocarde, la conduction intrinsèque cardiaque (syncopes adrenalino cyclopropaniques), et surtout le danger d'explosion.

2 - Anesthésiques volatiles

- le Chlorure d'éthyle a été longtemps l'anesthésique type pour les interventions de courte durée. Mais sa marge de sécurité très étroite, son action dépressive cardio-vasculaire et les vomissements qu'il provoque ne sont pas sans inconvénient et pour beaucoup d'auteurs, "son emploi en anesthésiologie ne peut se justifier en aucune manière" (MELLER et SECHER).

- l'Ether divinylrique, introduit en France en 1953 a conquis une place de premier plan en chirurgie infantile de courte durée ; induction **rapide**, grande marge de sécurité, absence d'effet dépresseur et élimination rapide, en font les qualités essentielles ; mais il entraîne une hyper-sécrétion salivaire susceptible de complications (laryngospasme, obstruction respiratoire).

- le Trichloréthylène a connu lui aussi son moment de gloire. En réalité, il s'agit plus d'un analgésique que d'un anesthésique vrai, aux concentrations jugées non dangereuses, mais surtout son élimination est extrêmement lente.

- l'Halothane, récent, a pour lui sa rapidité d'action, sa puissance, son élimination rapide ; contre lui la nécessité d'un appareillage convenable , une queue de narcose non négligeable et son prix de revient, ce qui en limite les indications.

3 - Anesthésiques Intra-veineux

a) Barbituriques :

- le Pentothal permet une induction rapide, une narcose parfaitement gouvernable, un réveil qui peut être relativement précoce si sa posologie a été réduite. Mais il est dépresseur respiratoire et circulatoire, il peut provoquer laryngospasmes et bronchospasmes et exige une prémédication vagolytique. Enfin, il existe une "queue de narcose" relativement longue.

- le Methohexital, anesthésique barbiturique d'action brève (nettement plus brève que celle du pentothal) possède néanmoins à côté de ces avantages, les inconvénients des anesthésiques barbituriques.

b) non Barbituriques

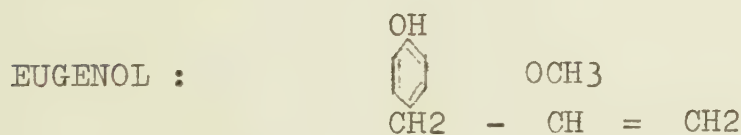
- le Détrovel. Insistons d'emblée sur un point : c'était "la première fois qu'avec une même molécule, on pouvait observer une action eupnéique contemporaine d'une action narcotique" (THUILLIER). Par ailleurs, l'induction était rapide, la narcose profonde, mais de courte durée, il permettait le retour rapide, en quelques minutes, à une conscience complète sans séquelle post-narcotique.

Mais, il dut être retiré, du fait de complications locales thrombo-phlébitiques anormalement élevées. Cependant il n'était pas oublié, et KERN, en 1962, au Congrès Européen d'Anesthésiologie à Vienne, appelé à faire le point sur le Détrovel, conclut de la façon suivante :

"...je suis persuadé que grâce à ses propriétés générales, le Détrovel est susceptible de devenir l'agent de choix pour l'anesthésie en petite chirurgie, si l'on arrive à le débarrasser complètement de ses propriétés irritatives locales sur les vaisseaux. Ces propriétés irritatives étant rattachées au solvant et non au principe actif lui-même, nous pouvons espérer qu'une nouvelle préparation du Détrovel donnera, dans un avenir prochain, satisfaction entière".

Un nouvel anesthésique intra-veineux, non barbiturique, proche parent du Détrovel puisque dérivant de l'Eugénol, vient de sortir, c'est le Propanidide que nous allons maintenant étudier.

FORMULES :



PROPANIDIDE :

O-CH₂-CO-N(C₂H₅)₂



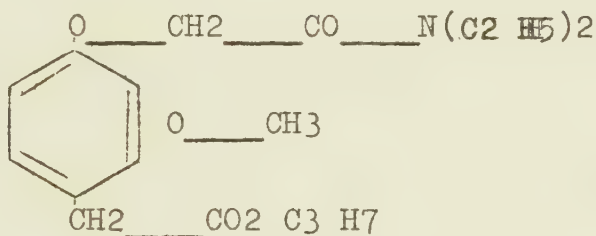
O-CH₃

CH₂-CO₂-C₃H₇

diéthyl carbamonyl méthoxy-4 méthoxy-3
phénylacétate de propyle

PROPRIETES PHYSICO - CHIMIQUES

Le propanidide est l'ester propylique de l'acide phénylacétique, de formule :



diéthylcarbamonyl méthoxy-4 méthoxy-3 phénylacétate de propyle

Il s'agit d'une huile de Kp 0,7 210-212°, insoluble dans l'eau, incolore ou légèrement jaunâtre.

Le Propanidide se présente sous forme d'une solution aqueuse à 5 %. La dissolution de la substance active s'obtient à l'aide de 20 % de Crémophore EL comme tiers solvant. L'émulgateur Crémophore EL fait partie du groupe des substances non ionogènes tensio-actives et l'obtient par l'éthoxylation de l'huile de ricin. Le composant principal (80 à 85 %) de l'huile de ricin est le triglycéride de l'acide ricinoléique, acide hydroxyoléique non saturé, à côté des triglycérides de divers autres acides gras. Dans la composition du Crémophore EL, il y a en moyenne 1 mole de triglycéride sur 40 moles d'oxyde d'éthylène.

Les solutions de Propanidide peuvent être étendues à volonté dans l'eau ou dans le sérum physiologique, sans que la substance active soit précipitée. Les solutions aqueuses d'émulgateurs non ionogènes deviennent généralement troubles sous l'influence de la chaleur pour redevenir claires au refroidissement. Il en va de même des solutions de Propanidide contenant du Crémophore EL. Leur point de trouble se situe cependant au-dessus de 50°, ce qui en permet l'échauffement jusqu'à la température du corps sans risque de trouble.

P R O P R I E T E S P H A R M A C O L O G I Q U E S

L'étude pharmacologique sera conduite comme celle de tout médicament :

- étude des propriétés centrales et périphériques,
- étude de la toxicité générale et locale.

ACTIVITE ANESTHESIQUE ET HYPNOTIQUE

L'activité hypnotique et anesthésique a été étudiée chez plusieurs espèces animales :

1) Narcose intra-veineuse de la souris

Des injections de doses comprises entre 40 et 160 mg/Kg. de Propanidide provoquent chez tous les animaux un décubitus latéral avec perte progressive des réflexes. La narcose régresse après 5 à 10 minutes.

Le thiopental, administré à la dose de 25 à 31 mg/Kg, entraîne une narcose de même profondeur, mais le temps nécessaire au rétablissement complet de l'animal est de 1 à 2 heures.

2) Narcose intra-veineuse du lapin

Après injection de Propanidide à des doses comprises entre 20 et 60 mg/Kg, on obtient chez cet animal une narcose de durée comprise entre 9 et 20 minutes. L'indice de narcose (c'est-à-dire le rapport qui existe entre la possibilité d'opérer (1) et la durée totale de la narcose (2) peut atteindre 35 %, ce qui signifie que pendant 35 % de la durée extrême d'action du produit les animaux sont maintenus dans un état anesthésique permettant l'intervention chirurgicale. A titre de comparaison, le Thiopental administré à la dose de 20 à 30 mg/Kg entraîne une profondeur d'anesthésie identique ; la durée d'action est de 13 à 38 minutes, suivant la dose ; l'indice de narcose est alors en moyenne de 30 %.

Le fait de faire varier les vitesses d'injection de 6 à 30 secondes ne semble pas modifier la profondeur et la durée de la narcose.

(1) Par possibilité d'opérer, on entend l'espace de temps pendant lequel la narcose a une profondeur égale ou supérieure au stade LV.

(2) La durée totale de la narcose représente le temps qui s'écoule entre son début et la disparition de tout symptôme notable.

Produit	: lapin	: Nombre	: Stade de	: Durée totale	: Indice
	: dose	: d'expé-	: narcose	: de la nar-	: de
	: : mg/Kg	: riences	: atteint	: cose en	: narcose
	:	:	: (1)	:	:
Propanidide	: 80	: 2	: VI	: -----	: mort
	: 70	: 3	: VI	: 21	: 29
	: 60	: 6	: VI	: 20	: 35
	: 50	: 3	: V	: 14	: 29
	: 40	: 6	: V	: 14	: 29
	: 30	: 3	: V	: 7	: 35
	: 20	: 3	: V	: 9	: 11
	: 15	: 3	: III	: 4	: --
	: 10	: 3	: I	: 2	: --
	:	:	:	:	:
Thiopental	: 40	: 2	: VI	: --	: mort
	: 30	: 3	: VI	: 38	: 29
	: 25	: 3	: V	: 27	: 22
	: 20	: 3	: V	: 13	: 31
	: 10	: 3	: III	: 9	: --
	: 5	: 3	: I	: 3	: --
	:	:	:	:	:

(1) Stades de narcose suivant l'échelle de Magnus-Girndt :

Stade I légère ataxie

II partie postérieure de l'animal en décubitus latéral, tête et partie antérieure en position normale

III parties antérieure et postérieure en décubitus latéral, tête en position normale

- IV décubitus latéral, tête y compris
- V légère narcose, maintien des réflexes de la cornée et des paupières
- VI perte totale des réflexes.

3) Narcose intra-veineuse du chat

L'administration de Propanidide à des doses variant entre 20 et 80 mg/Kg permet d'obtenir des narcoses de qualité très satisfaisante. Comme on le verra dans le tableau suivant, la durée totale de l'anesthésie est alors de 4 à 20 minutes, avec un indice de 50 à 80 %. Le Thiopental à la dose de 7,5 à 20 mg/Kg donne, dans les mêmes conditions, des durées de narcose plus grandes, avec un indice beaucoup moins favorable.

Produit	: Chat	: Nombre	: stade de	: Durée totale	: indice
	: dose	: d'expe-	: narcose	: de la nar-	: de
	: mg/Kg	: riences	: atteint	: cose en	: narcose
	: --	: :	: :	: minutes	: :
Propanidide	: 90	: 1	: VI	: --	: mort
	: 80	: 1	: VI	: 20	: 80
	: 70	: 1	: VII	: 21	: 57
	: 60	: 1	: VI	: 16	: 69
	: 50	: 3	: VI	: 15	: 60
	: 40	: 1	: V	: 8	: 50
	: 30	: 1	: VI	: 9	: 67
	: 25	: 3	: V	: 8	: 50
	: 20	: 1	: V	: 4	: 50
	: 10	: 1	: III	: 4	: --
	: 5	: 1	: I	: 3	: --
Thiopental	: 30	: 1	: VI	: --	: mort
	: 20	: 3	: VI	: 65	: 34
	: 10	: 1	: VI	: 33	: 33
	: 7,5	: 1	: V	: 14	: 28
	: 5	: 1	: III	: 10	: --
	: 2,5	: 1	: I	: 2	: --

4) Narcose intra-veineuse du chien

Pour obtenir une profondeur d'anesthésie satisfaisante on emploie 40 à 70 mg/Kg de Propanidide, et, suivant la progression posologique, la durée de narcose est de 27 à 38 minutes pour un indice de narcose de l'ordre de 45 %. Le Thiopental, à la dose de 15 à 30 mg/Kg, donne la même qualité anesthésique mais la narcose est plus prolongée et l'indice moins satisfaisant.

Produit	: chien	: nombre	: Stade de	: Durée totale	: Indice
	: dose	: d'expé-	: narcose	: de la nar-	: de
	: mg/Kg	: riences	: atteint	: cose en	: narcose
				: minutes	
Propanidide	: 80	: 3	: V	: 45	: 51
				1 animal mort	
	: 70	: 3	: VI	: 38	: 34
	: 60	: 3	: VI	: 32	: 50
	: 40	: 3	: V	: 27	: 59
	: 30	: 3	: III	: 12	: --
	: 20	: 3	: III	: 14	: --
Thiopental	: 30	: 3	: VI	: 95	: 28
	: 25	: 3	: VI	: 66	: 32
	: 20	: 3	: V	: 43	: 33
	: 15	: 3	: V	: 30	: 30
	: 10	: 3	: IV	: 20	: --

EFFET ANALGESIQUE

La question de savoir si le Propanidide continue à exercer une action analgésique après la cessation de l'effet anesthésique présente quelque intérêt. Les expériences sur l'animal

(méthode de la dent de lapin) n'ont pas permis de constater une action analgésique dépassant l'effet anesthésique.

ACTION SUR LES REFLEXES SPINO-MOTEURS

Alors que les barbituriques (par exemple l'hexobarbital) exercent une action inhibitrice sur les réflexes mono et polysynaptiques (réflexes rotulien, réflexe fléchisseur homolatéral, réflexe lingomandibulaire), le Propanidide renforce sensiblement le réflexe rotulien monosynaptique et légèrement le réflexe fléchisseur homolatéral polysynaptique. A cet égard le Propanidide diffère donc nettement des barbituriques. Par contre le Propanidide et l'hexobarbital exercent la même action inhibitrice sur la stimulation réticulo-spinale du réflexe rotulien.

EFFET ANESTHESIQUE LOCAL

La solution de Propanidide à 2,5 % provoque chez le rat en l'espace de 2 minutes une anesthésie régionale complète ; la durée d'action de cette anesthésie est de quatre à six heures.

A concentration égale, l'effet anesthésique régional du Propanidide est nettement supérieur à celui de la procaine en ce qui concerne la rapidité de l'induction. Quant à la durée d'action, celle du Propanidide dépasse plusieurs fois celle de la procaine.

INFLUENCE SUR LA RESPIRATION

L'influence du Propanidide sur la respiration varie suivant les différentes espèces animales : chez le lapin, elle se traduit surtout par une diminution, chez le rat, le chien, et le singe par une augmentation. L'administration de la dose anesthésique minimale (20 mg/Kg intra-veineuse) a conduit chez le lapin, en dehors d'une diminution de la fréquence, à une réduction du volume courant allant jusqu'à 75 % ; la valeur initiale se rétablissait huit à onze minutes après l'administration de l'anesthésique. Comparée à un thiobarbiturique qui, à dose égale, conduit à une inhibition respiratoire d'environ 90 %, dont le rétablissement demande 1/2 heure à 3/4 d'heure, la dépression respiratoire du Propanidide est plus faible.

10 à 30 mg/Kg intra-veineux de Propanidide produisent chez le rat, le chat, le chien une augmentation de la fréquence et une respiration plus profonde, pendant une à deux minutes. A des doses plus élevées, l'hyperventilation peut être suivie d'une courte phase apnéique. Chez le chat, la vagotomie n'exerçait pas d'influence sur la réaction respiratoire.

La phase d'hyperventilation peut être observée également chez le chat anesthésié à l'éther barbiturique ou à la chloralose et à l'uréthane. Le comportement du singe est comparable à celui du chat. Après l'administration d'une dose anesthésique, la respiration redevient normale au bout de deux minutes.

ACTION SUR LE SYSTEME CARDIO-CIRCULATOIRE

a) tension artérielle du lapin

La tension artérielle prise à l'artère auriculaire à l'aide d'un tensiomètre de Schwarzer, après injection intra-veineuse de 40-60 mg/Kg de Propanidide, enregistre une baisse transitoire de la pression systolique et diastolique pendant deux à trois minutes jusqu'à 30 millimètres de mercure ; parallèlement il y a augmentation de la fréquence du pouls, suivie de bradycardie et à la palinesthésie, rétablissement de la valeur initiale.

b) tension artérielle du chat

La tension artérielle prise à la carotide, à l'aide du manomètre à mercure, après injection intra-veineuse de 20-40 mg/Kg de Propanidide, enregistre une baisse transitoire de la pression systolique jusqu'à 30 millimètres de mercure, et de la pression diastolique jusqu'à 50 à 60 millimètres de mercure, donc augmentation de l'amplitude : moins d'influence sur la fréquence du pouls que chez le lapin.

c) tension artérielle du chien

L'anesthésie au Phanodorm, complétée par le Propanidide 5-20 mg/Kg intra-veineux en 30 secondes, provoque une baisse immédiate de la pression systolique et diastolique jusqu'à 60 millimètres de mercure ; modification peu sensible de l'amplitude, de même que, de la fréquence cardiaque. Rétablissement des valeurs initiales au bout de dix minutes. Pas de changement significatif Hb : O₂ dans le sang des veines du sinus coronaire.

d) chien / irrigation périphérique

L'anesthésie au Phanodorm, complétée par le Propanidide, aux doses de 5-10 mg/Kg intra-veineuses, est sans influence sur l'irrigation de l'artère fémorale. Aux doses de 5 mg/Kg intra-veineuses (artère fémorale), l'irrigation est de trois à cinq fois plus élevée durant trois minutes ; le rétablissement des valeurs initiales survient au bout d'un peu plus de dix minutes.

e) Chat : analyse de la circulation selon Broemser-Ranke

Au cours de l'injection intra-veineuse de 20-40 mg/Kg de Propanidide, il se produit une baisse de la pression systolique et diastolique, due à la réduction de l'élasticité du volume de la chambre à air artérielle et à la diminution de la résistance périphérique des vaisseaux.

L'augmentation du volume systolique et du volume minute provoque la remontée de la pression vers la normale pendant les unes à deux minutes qui suivent l'injection.

TOXICITE

a) Toxicité aigüe (administration en une seule fois)

Au cours de l'expérience, le chien a fait preuve d'une sensibilité particulière vis-à-vis du tiers solvant Crémophore EL : l'injection de ce tiers solvant provoque chez cette espèce des dérangeaisons, de la diarrhée et une baisse de la tension artérielle. L'administration d'antihistaminique - par exemple d'Atosil - permet de limiter ces phénomènes dans une large mesure, ce qui indique que le Crémophore agit chez le

chien comme un libérateur d'histamine. Chez les autres animaux utilisés pour l'expérience (chat, lapin, singe) ces phénomènes ne furent pas observés.

Le Crémophore EL agit comme les tiers solvants dits "Tween" qui, chez le chien et le renard sont des libérateurs d'histamine, alors qu'ils ne jouent pas ce rôle chez les autres mammifères ni notamment chez l'homme.

PROPANIDIDE DL 50

Souris par voie I.V.	200 mg/Kg
Lapin " " "	75 mg/Kg
Chat " " "	environ 80-90 mg/Kg
Chien " " "	80 mg/Kg

b) Toxicité chronique (administration en plusieurs prises)

A la suite de deux anesthésies par jour (40 mg/Kg intra-veineuses de Propanidide par anesthésie) pendant trois jours consécutifs - donc six anesthésies en trois jours pour chaque chien - il n'a été observé, le jour suivant la dernière anesthésie, aucune influence sur le nombre des hématies et leucocytes, sur la formule sanguine ou sur le taux d'hémoglobine du sang. L'urine était normale. L'examen des fonctions rénales (test BSP, test au thynol) n'a pas révélé d'anomalie. Deux jours après la dernière anesthésie, les animaux furent tués. On n'a alors constaté que les inflammations habituelles provoquées artificiellement même chez les chiens témoins.

c) Tolérance locale

Chez le rat et le chat, l'injection sous-cutanée et intra-musculaire de différentes quantités de Propanidide n'a provoqué aucune réaction notable.

Administration veineuse :

En une solution à 5 % , le Propanidide est pratiquement dépourvu d'effets irritants chez le lapin (stase veineuse périphérique) ainsi que chez le chien.

Administration intra-artérielle :

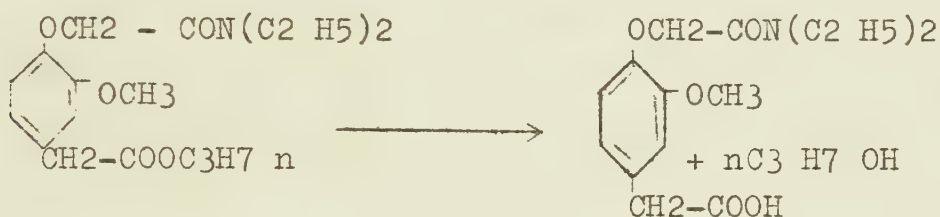
D'après diverses publications, l'emploi d'anesthésiques intra-veineux a parfois donné lieu à des injections intra-artérielles involontaires, dont quelques-unes provoquèrent des lésions locales. C'est pourquoi la tolérance locale du propanidide en cas d'injection intra-artérielle a fait l'objet d'une étude minutieuse.

On a constaté à l'aide de la technique de Weiss et Fischer (rat) que le Propanidide à une concentration de 5 % était mieux toléré que les doses équivalentes d'une solution thiobarbiturique à 5 % et à 2,5 %.

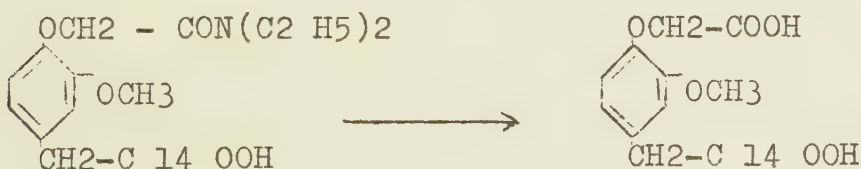
Lors de l'injection dans l'artère cubitale du chat, le Propanidide fut également toléré à des doses plus élevées que les autres anesthésiques intra-veineux avant de provoquer des nécroses.

M E T A B O L I S M E

La méthode de Warburg a permis de constater que l'estérase dissocie la substance ; tout d'abord il se produit la réaction suivante, qui limite la durée d'action du produit :



L'étude du Propanidide marqué radioactivement au groupe carboxyl par un C 14 a révélé une autre dissociation hydrolytique, qui cède cependant le pas à la première :



Les métabolites sont dépourvus d'effet anesthésique et, aux concentrations qui se présentent, atoxiques (DL 50 de l'acide (II) chez la souris 1500 mg/Kg intra-veineuses.

Chez l'animal ainsi que chez l'homme, la dissociation estérasique a lieu principalement dans le foie. In vitro le sang humain dissocie également le Propanidide. Les connaissances précises sur la spécificité des estérases font encore défaut mais les cholinostérases spécifiques ne semblent pas participer à la dissociation. L'étude sur la diffusion et l'élimination, faite chez le rat à l'aide de la substance marquée radioactivement, révèle à la dose intra-veineuse de 50 mg/Kg un maximum d'activité dans les organes au bout de deux minutes. L'activité la plus forte fut constatée dans le rein ; elle était moins forte dans le foie et le sang et la plus faible dans le cerveau. L'activité du Propanidide dans les différents organes disparaissait au bout d'environ vingt minutes. Au bout de deux heures on constatait moins de 10 % et au bout de vingt quatre heures moins de 2 %, mais il s'agissait en l'occurrence des métabolites dépourvus d'effet anesthésique. L'élimination de l'activité du Propanidide s'effectue :

à 92-95 % par le rein,
à 5-8 % par les fèces,
et à environ 0,1 % par la respiration.

P R E S E N T A T I O N E T P R O T O C O L E
D E L ' A N E S T H E S I E A U P R O P A N I D I D E

L'extrême brièveté de la durée d'action du Propanidide, anesthésique intra-veineux, non barbiturique nous a fait porter notre expérimentation, sur 60 cas, en insistant sur le plan clinique, principalement sur des interventions de courte durée ; dans quelques cas, nous l'avons utilisé comme starter pour des interventions de moyenne et longue durée, le relais étant pris ensuite par les anesthésiques classiques.

L'âge de nos malades s'échelonne entre 18 et 82 ans.

Deux concentrations nous furent proposées, à savoir l'une à 2,5 %, contenue dans les ampoules de 20 millilitres, l'autre à 5 %, dans des ampoules de 10 millilitres.

Chaque ampoule contenant ainsi 500 milligrammes de produit actif. C'est la concentration à 5 % qui fut la plus utilisée.

La posologie de la dose initiale d'injection a été comprise entre 3,5 et 9 milligrammes par kilo, la dose moyenne ayant été de 4 milligrammes par kilo.

Les injections furent uniques dans 18 cas, répétées entre la 4ème et la 10ème minute, à des doses décroissantes dans les autres cas.

Le produit doit être injecté comme tous les anesthésiques intra-veineux, en moyenne 6 heures après un repas.

Les anesthésies que nous avons effectuées avec le Propa-nidide se répartissent de la sorte :

Anesthésies de courte durée

Différents types d'intervention furent pratiqués avec ou sans prémédication :

- sans prémédication

Ce furent le plus souvent des réductions :

- de luxation de l'épaule, de luxation du coude, de fractures de pouteau-colles,
- des ponctions du genou,
- des incisions d'abcès, de panaris.

- avec prémédication

Chez ces malades, ce furent les mêmes types d'interventions qui furent pratiqués.

Les narcoses ont été obtenues avec une dose unique ou non à employer soit seule, soit en association avec des acétylcholinomimétiques ou du protoxyde d'azote ou avec les deux ensemble.

Ces interventions, dont certaines furent pratiquées en urgence, eurent une durée inférieure à 15 minutes ; le sujet

étant gardé sous surveillance médicale durant un laps de temps variant entre 24 et 72 heures. Dans 4 cas, le patient rentra chez lui, accompagné, dans les deux heures qui suivirent l'intervention.

Anesthésie starter pour des interventions de moyenne et longue durée

Les types d'intervention furent :

- cupule ajustée
- ostéotomie.

Le propanidide assurait en moyenne les 5 premières minutes de la narcose, le relais étant pris ensuite par une anesthésie balancée faite :

- d'anesthésiques intra-veineux, pentothal à la demande,
- d'anesthésiques gazeux, protoxyde d'azote, 6 litres par minute, associé à l'oxygène, 4 litres par minute, en circuit semi-ouvert,
- des curares furent adjoints (D-tubocurarine, 15 milligrammes).

L'utilisation du Propanidide a été faite sans choix, sans discussion de tel cas plutôt que tel autre, mais après un examen clinique du malade le plus complet possible et avec une surveillance intéressant :

- les principales fonctions de l'organisme (pulmonaires, cardio-vasculaires, digestives),
- la veine, repérée avec soin, où avait eu lieu l'injection du Propanidide.

Lorsque l'on utilisait d'autres produits intra-veineux, la veine choisie était différente de celle utilisée pour l'injection du Propanidide.

M A L A D E S N O N P R E M E D I Q U E S

Effet de l'Anesthésie au Propanidide pratiquée sans aucun adjuvant.

Etude Clinique.

L'injection initiale fut suivie d'une induction quasi immédiate (comprise entre 10 et 30 secondes), sans cri, sans agitation ; peu avant de perdre connaissance, le malade ressentait une saveur amère dans la bouche.

La perte de connaissance est immédiatement suivie d'une accélération du rythme et de l'amplitude respiratoire. Dès le début de cette hyperventilation, le degré nécessaire d'anesthésie est atteint et le malade peut être opéré. Cette hyperréaction, d'intensité variable, de courte durée, entre 5 et 40 secondes, est suivie d'une dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à l'apnée, entre 5 et 20 secondes (dans 30 % des cas). En aucun cas, nous n'avons noté de signe clinique d'hypoxie. Pour certains, cette dépression semble déclenchée par l'hypocapnie secondaire à l'hyperventilation, d'autres (PAYNE) mettent en doute ce mécanisme d'action et l'attribuent à un réflexe vagal ; puis la respiration reprend une fréquence et une amplitude légèrement diminuées par rapport à la normale. Dans notre série, nous n'avons pas eu besoin d'assister le malade, cependant dans certains cas il n'est pas impossible

que des malades aient besoin d'assistance respiratoire. Nous avons noté dans quelques cas, que la reprise s'effectuait selon un rythme s'apparentant à celui de Cheynes-Stockes.

La phase de narcose dure de 2 à 4 minutes, lui succède une phase hypnotique, elle aussi de courte durée, marquée par un réveil progressif, accompagné de réactions aux stimulations douloureuses. Lors du début de la phase hypnotique, des réinjections décroissantes furent effectuées et le malade retomba au stade de narcose chirurgicale durant quelques minutes.

En cas d'injection unique, aux doses moyennes de 4 milligrammes par kilo, le réveil est :

- net, à la 5ème minute,
- complet, à la 7ème minute, le malade pouvant répondre aux questions, n'étant pas désorienté, pouvant fumer et lire. Dès la 9ème minute, il peut s'asseoir, se lever, marcher, et certains malades ont bu dans les 10 minutes qui ont suivi leur réveil sans incident.

Dans 7 cas, les malades ont rejoint leur lit par leur propre moyen, moins d'une demi-heure après la fin de l'anesthésie. Dans 4 cas, les malades sont rentrés, accompagnés, chez eux, dans les 2 heures qui ont suivi l'injection du produit. Les autres malades furent gardés en observation pendant un laps de temps variant entre 24 et 72 heures, certains jusqu'au 10ème jour, pour des raisons chirurgicales.

L'interrogatoire des sujets a révélé la fréquence de rêves, le plus souvent désagréables (cauchemars), ainsi que l'amnésie totale des gestes effectués par le chirurgien, bien que dans certains cas, les malades nous aient paru être à la limite de la conscience. Dans 2 cas, il fallut le témoignage du chirurgien et de la panseuse pour assurer de la véracité de l'acte chirurgical.

A cette description, nous allons maintenant rattacher un certain nombre de réactions que nous avons omis volontairement dans le seul but de ne pas alourdir le tableau clinique précédent.

Réactions Cardio-vasculaires

Une tachycardie ne fut que rarement rencontrée, le plus souvent modérée, régulière, n'augmentant le rythme qu'entre 5 et 20 %.

Par contre, une chute de la tension artérielle fut presque constamment notée, portant sur 2 à 3 centimètres de mercure sur la systolique, de 1 à 2 centimètres de mercure sur la diastolique. Dans 5 cas, la chute fut plus impressionnante, atteignant 6 centimètres de mercure, mais le chiffre tensionnel remonta rapidement et se stabilisa à celui du stade pré-anesthésique, en moins de 10 minutes sans qu'aucune thérapeutique ne soit entreprise.

Les modifications de la fréquence cardiaque et de la tension surviennent 1 à 3 minutes après le début de l'injection du produit. Elles durent de 2 à 4 minutes, le retour normal s'effectuant entre 4 et 10 minutes.

Aucune chute tensionnelle ne s'accompagna jamais de vasodilatation limitée (rash érythémateux du visage et des épaules comme le cas fut noté à maintes reprises avec le détrovel).

Réactions Oculaires

Elles furent observées dans un pourcentage relativement élevé (60 %).

Dès la fin de l'hyperpnée, une mydriase importante s'installe avec abolition du réflexe photomoteur. Les globes oculaires sont immobiles, en position indifférente.

Au fur et à mesure de l'allègement de la narcose, la pupille passe de la mydriase à sa taille normale, entre les deux stades, il existe un instant de myosis.

Relâchement musculaire

Le relâchement musculaire constaté fut médiocre, mais suffisant pour l'acte opératoire choisi, dans la majorité des cas.

Dans plus de la moitié des cas, d'autres injections furent effectuées entre la 3^e et la 6^e minute, suivant l'injection initiale. Les doses furent toujours décroissantes. Lors de ces réinjections, on ne nota que pour un nombre réduit de cas une hyperventilation qui fut toujours plus modérée que lors de la première injection, et bien souvent il n'y eut aucune réaction respiratoire, du moins cliniquement décelable. Quant à la tension artérielle et au pouls, s'ils varièrent, ce ne fut que de peu.

Association du Propanidide à d'autres agents :

- au Protoxyde d'azote

Le protoxyde d'azote, 60 % et oxygène 40 %, avec un débit minute en circuit semi-ouvert (de 10 litres), fut administré lorsque rythme et amplitude respiratoires étaient revenus à la normale. On ne nota une augmentation de la durée de l'anesthésie que dans des limites assez modestes.

- avec les acétylcholinomimétiques

L'administration de succinyl-choline, aux doses de 1/2 à 1 milligramme par kilo fut parfois employé dans le but d'obtenir un meilleur relâchement musculaire. L'injection se faisant immédiatement après celle du Propanidide, mais toujours dans une veine différente.

On nota un raccourcissement de l'hyperpnée et un allongement de la phase de dépression respiratoire qui fut toujours alors marquée par une apnée durant 1 à 5 minutes et nécessitant, par sa durée même, une assistance ventilatoire. Lorsque la reprise s'effectua, l'amplitude et la fréquence observées ne parurent pas dissemblables de celles observées chez nos malades qui n'avaient pas reçu de relaxant musculaire.

L'injection de succinyl-choline s'accompagna à chaque fois d'une hyper sécrétion salivaire, qu'il est habituel de trouver avec ce produit. Dans les autres observations où le Propanidide fut employé seul, il ne fut constaté par contre en aucun cas un excès des sécrétions salivaires ou bronchiques.

M A L A D E S P R E M E D I Q U E S

La prémédication fut effectuée par voie intra-musculaire 30 à 45 minutes avant l'intervention.

3 grands types de prémédication furent réalisés, en proportions sensiblement égales :

- morphine 1 centigramme, atropine 1/2 milligramme,
- sedol 1, atropine 1/4 milligramme,
- péthidine 100 milligrammes, atropine 1/4 milligramme.

L'intensité de la prémédication dépendait de l'âge du malade, de son état physique et de son anxiété.

L'induction se produisait dans les mêmes limites que chez les malades non-prémédiqués.

Les modifications respiratoires ne furent observées que chez des malades ayant reçu de la morphine dans leur prémédication. Elles se traduisirent par une tendance à l'augmentation de la durée de l'apnée ; mais jamais il ne fut nécessaire de ventiler , car l'arrêt respiratoire ne dépassa pas 1 minute et demie.

Par contre, quel que soit le type de la prémédication, elle n'engendra pas de modification décelable, du moins clini-

quement, tant sur le point de vue tensionnel que sur le point de vue fréquence cardiaque.

Les réactions oculaires elles, ne purent être interprétées du fait de l'action de la morphine ou de ses dérivés sur la pupille.

Quant aux associations avec d'autres agents (protoxyde d'azote), elles produisirent des modifications certes, mais sensiblement égales à celles obtenues chez des malades non-prémédiqués.

Les sujets ayant reçu, soit morphine, soit péthidine, eurent un réveil plus tardif mais non perturbé. Par ailleurs dans les heures qui suivirent, ils eurent une analgésie que les patients non-prémédiqués n'eurent en aucun cas.

ANESTHESIE STARTER POUR DES INTERVENTIONS DE MOYENNE ET LONGUE DUREE

Dans 7 cas, le Propanidide fut utilisé comme starter pour des interventions de moyenne et longue durée du type cupule ajustée, ostéotomie.

A chaque fois, le malade a reçu entre la 30ème et la 45ème minute précédant l'intervention une prémédication faite de : dolosal 100 milligrammes, atropine 1/2 milligramme (2 cas), morphine 1 centigramme, atropine 1/2 milligramme (3 cas), atropine 1/4 milligramme, sedol 1 (1 cas), atropine 1/4 milligramme, suppocaréna 1 (1 cas).

Une seule injection de propanidide fut pratiquée à des doses comprises entre 300 et 500 milligrammes selon le poids du malade. Le relais étant pris dès que le patient manifestait les premiers signes de réveil, par une anesthésie du type pentothal-pachycurares associée au protoxyde d'azote (60-70 %), oxygène (40-30 %), en circuit semi-ouvert.

Par comparaison avec des anesthésies pratiquées pour des interventions de même type, il semble que l'utilisation du propanidide en starter permette de réduire les doses de pentothal.

Du fait du petit nombre d'anesthésies effectuées de la sorte, il est impossible de conclure, une étude plus complète devrait être orientée dans ce sens.

Par ailleurs, aucun incident ne marqua la poursuite de l'anesthésie. Ainsi, le relais peut être pris par les anesthésiques classiques lorsque une intervention prévue pour une courte durée est amenée à se prolonger.

LES INCIDENTS ET LES ACCIDENTS DE L'ANESTHÉSIE AU PROPANIDIDE

L'anesthésie au Propanidide ne donna lieu à des incidents et à des accidents que dans un nombre très réduit de cas tout au long de notre expérimentation.

Un fait est à souligner, il s'agissait bien plus d'incidents que d'accidents, au sens stricte du terme, jamais aucun ne donnant lieu à des complications sérieuses.

A l'induction, des bâillements et des mouvements cloniques de faible amplitude ne furent pas rares, de même que des secousses de toux qui cédèrent à une anesthésie plus complète.

Par trois fois, dès la fin de la dépression respiratoire, un hoquet survint qui dura pendant toute la phase de la narcose; aucune tentative thérapeutique ne fut effectuée le hoquet ne gênant pas l'intervention, et il céda spontanément au réveil.

Au réveil, rigidité et agitation éphémère ont été observées ; elles survenaient chez des sujets anxieux, non-prémédiqués, soit chez des éthyliques notoires, beaucoup plus rarement chez des sujets calmes ou ayant reçu une prémédication.

Des nausées et des vomissements furent notés chez trois de nos malades qui avaient subi, l'un une incision pour évacuation d'un hématome infecté de la cuisse, l'autre, une ablation de broche, le troisième une réduction de fracture de Pouteau-Colles. Dans le deuxième cas, le malade s'était alimenté malgré les prescriptions ; dans les deux autres cas, par contre, le malade était à jeûn depuis au moins six heures ; les nausées et vomissements ne purent être mis sur le compte de la prémédication, le malade n'en ayant reçu aucune.

LA TOLERANCE VEINEUSE

La tolérance veineuse fut étudiée avec une grande attention, le Détrovel, précurseur du Propanidide ayant dû être retiré de la pharmacopée pour l'incidence anormalement élevée de complications thrombophlébitiques qu'il provoquait.

C'est pourquoi, un protocole pré et post anesthésique fut établi, de manière à ne laisser échapper aucun incident ou accident veineux.

La veine de bon calibre, dans la limite du possible, fut choisie avec soin, son emplacement noté avec exactitude, toute veine indurée rejetée. Elle fut revue le lendemain, le surlendemain (excepté dans 5 cas) et pour la moitié des cas, le dixième jour suivant l'intervention.

Nous n'avons enregistré aucune complication thrombophlébitique, aucune induration. Dans un cas seulement, nous avons observé un spasme veineux que nous avons rattaché à l'hyperpression provoquée par injection rapide d'un produit dense dans une veine de petit calibre (200 milligrammes en 6 secondes). Ce spasme ne fut que transitoire, la perméabilité de la veine se rétablissant dans les heures qui suivirent ; dès le lendemain, le patient ne souffrait plus.

TOLERANCE PARA-VEINEUSE

Lors de l'induction faite à l'un de nos malades, une partie du produit fut injecté accidentellement extra-veineux (environ 250 milligrammes du produit, à la concentration de 2,5 %); l'incident ne fut noté qu'une fois l'induction faite ; naturellement la narcose fut de courte durée mais l'intervention se déroula normalement. Au réveil, le malade nous signala une hyposensibilité locale de la région où avait eu lieu l'incident, engourdissement un peu gênant mais sans plus ; cet engourdissement persista pendant environ 12 heures ; il avait totalement disparu le deuxième jour.

La résorption du Propanidide dans le tissu cellulaire sous-cutané commença immédiatement et fut totale à la 24ème heure. Le malade fut revu chaque jour, durant 10 jours ; aucun trouble local ni général ne fut noté, aucune thérapeutique ne fut pratiquée.

LA DOULEUR

Nous avons omis volontairement jusqu'à présent de parler d'un facteur important pour le confort du malade : l'absence de douleur (recherchée par l'interrogatoire fait systématiquement, même si aucune manifestation clinique douloureuse n'avait été notée pendant la narcose).

Durant la narcose, l'analgésie nous a paru complète dans 75 % des cas ; partielle et souvent à la limite de l'acceptable dans 20 % des cas ; nulle dans 5 % des cas.

Cette analgésie nulle ou partielle ne se rencontra que chez les malades n'ayant reçu ni prémédication, ni protoxyde d'azote et où fut seul utilisé le Propanidide.

Il est indéniable qu'une prémédication comprenant un analgésique (du type morphine ou péthidine) et une aide gazeuse au protoxyde d'azote à 60 %, améliore considérablement l'analgésie.

Quant à la douleur post-opératoire, lorsqu'elle existe, pour des interventions de même type, il semble que la prémédication joue un rôle dans son intensité ; les malades ayant reçu des analgésiques présentèrent dans les heures qui suivirent l'acte chirurgical une analgésie de qualité variable mais toujours présente. Analgésie qui n'a existé en aucun cas chez ceux qui ne reçurent pas ces drogues.

Si la morphine et ses dérivés donne l'analgésie, par contre, elle provoque des réveils perturbés et plus lents.

T A B L E A U X

Dans les pages qui suivent, nous avons tenté de relater sous forme de tableaux un certain nombre d'observations qui ont trait à l'expérimentation du Propanidide.

oOo

Nom. Age	Sexe Poids	RO. 55	M 104	BR. 48	M	BE. 80	F 48	CO. 63	M 65
Inter- vention		Réduction luxation épaule G		Réduction Luxation épaule G		Réduction Luxation épaule G		Réduction luxation épaule D	
Examen Clinique		0		Ethyl		I.V.G.		0	
Prémédi- cation		0		0		0		0	
Vitesse Injection		10"		5"		6"		8"	
C %		5 %		5 %		5 %		5 %	
Dose Init.		500 mg		250 mg		100 mg		400 mg	
Dose Suiv.		0		200 mg		50 mg		0	
Nbre. Inj.		1		2		2		1	
Curares		0		0		0		0	
N2O + O2		6+4		0		5+5		0	
Durée Int.		5'		7'		4'		3'	
Réveil C.		6è'		9è'		6è'		6è'	
Vomissements		0		0		0		0	
Localisation de la veine		Avant bras droit (médiocre)		pli du coude D		Avant bras droit		Pli coude G	
T. A.		17 2è'14 6è'14 11è'17		15 3è' 13 9è' 15 15è' 15		15 3è' 12 6è' 14 9è' 15		17 17è' 13 5è' 15 20è' 17	
Incidents veineux		0		0		0		0	
Autres incid.		0		tremblement post - an		0		cauchemar	

Nom.	Sexe	VO.	M	LE.	F	MO.	M	CH.	M
Age	Poids	32	65	39	68	28	87	25	85
Intervention		Réduction luxation épaule D		Réduction luxation coude D		Réduction luxation rotule D		Réduction bloquage genou D	
Examen Clinique		0		0		Lithiase rénale		0	
Prémédi- cation		0		0		0		Dolo 100 mg Atropine 1/2mg	
Vitesse injection		6"		6"		10"		7"	
C %		5 %		5 %		2,5 %		5 %	
Dose Init.		350 mg		300 mg		400 mg		350 mg	
Dose Suiv.		0		0		0		150 mg 100 mg	
Nbre Inj.		1		1		1		3	
Curares		0		0		0		0	
N2O + O2		0		6+4		6+4		0	
Durée Init.		5'		2'		6'		3'	
Réveil C.		6è'		3è'		7è'		4è'	
Vomissements		0		0		0		0	
Localisation de la veine		pli du coude G		faceant. poignet G		pli du coude G		poignet G petite veine	
T. A.		13 2è' 12 8è' 13		13 2è' 12 9è' 12		14 2è' 12 4è' 14 10è' 14		14 2è' 12 4é' 14	
Incidents veineux		0		Veine non vérifiée		0		douleur 24h + tard	
Autres Incidents		0		0		rève et imp. en- gourdissem.		48h : 0 man. douleur amnésie tot.	

Nom.	Sexe	LO.	F	RA.	M	GU.	F	PR.	M
Age	Poids	58	77	29	71	20	58	33	73
Intervention	Réduction luxation Epaule G	Réduction luxation Pl-P2 II.D ouverte	Réduction luxation P.colles droite	Incision panaris curage lame					
Examen Clini- que	Varices M.I	0	0	0					
Prémédication	0	0	morphine 1cg atropine 1/2mg	0					
Vitesse injection	7"	8"	6"	8"					
C %	2,5 %	5 %	5 %	5 %					
Dose init.	250 mg	400 mg	300 mg	400 mg					
Dose suiv.	200 mg	300 mg 200 mg 100 mg	0	200 mg 100 mg					
Nbre inj.	2	4	1	3					
Curares	Celo 50mg	0	0	0					
N2O + O2	6+4	6+4	0	0					
Durée int.	8'	8'	3'	9'					
Réveil C.	9è'	9è'	4è'	12è'					
Vomissements	0	0	0	0					
Localisation de la veine	Poignet G petite veine	pli du coude G	pli du coude G	pli du coude G					
T. A.	16 1è' 13 6è' 15 10è' 16	15 non prise	12 2è' 11 6è' 12	14 2è' 11 4è' 12 6è' 14					
Incidents veineux	0	0	0	0					
Autres incidents	0	0	pas amnésie franche	0					

Nom. Age	Sexe Poids	GO. 56	M 85	RO. 54	M 70	PA. 69	F 48	MO. 75	F
Intervention		Réduction Fr.Dupuy- tren D		Pansement		Réduction P. colles droite		Excision moignon pied D	
Examen Clinique		0		Epileptique: Tuberculose: pulmonaire		0		0	
Prémédication		0		Sedol 1 Atropine 1/2mg		0		0	
Vitesse injection		8"		10"		5"		6"	
C %		5 %		5 %		5 %		5 %	
Dose Init.		450 mg		350 mg		350 mg		200 mg	
Dose Suiv.		200 mg 100 mg		350 mg		100 mg 100 mg		150 mg	
Nbre Inj.		3		3		3		2	
Curares		0		0		0		0	
N2O + O2		6+4		6+4		0		6+4	
Durée Int.		5'		8'		8'		13'	
Réveil C.		6è'		10è'		9è'		15è'	
Vomissements		0		0		0		0	
Localisation de la veine		pli du coude		pli du coude D		Bord ext. avant bras G		Dos main G	
T. A.		12 2è' 10 3è' 12 6è' 14		12 2è' 10 5è' 12		14 non prise		21 1è' 20 4è' 18 8è' 20	
Incidents veineux		0		0		0		Spasme veineux	
Autres Incidents		Rêves engourdis- sement		0		Agitation		Analgésie insuf.	

Nom.	Sexe	RE.	M	MI.	M	SA.	F	WE.	M
Age	Poids	21	62	20	75	58	53	73	73
Intervention		Ablation broche main D		Incision abcès jambe D		Incision abcès cuisse D		Incision abcès jambe D	
Examen Clinique		0		0		0		Psoriasis	
Prémédication		Morphine 1 cg Atropine 1/2mg		0		0		Théralène Atropine 1/4 mg	
Vitesse injection		9"		7"		10"		5"	
C %		5 %		2,5 %		2,5 %		5 %	
Dose init.		500 mg		500 mg		275 mg		250 mg	
Dose suiv.		100 mg		250 mg		200 mg		0	
Nbre inj.		2		2		2		1	
Curares		0		0		0		0	
N2O + O2		6+4		6+4		0		6+4	
Durée Int.		15'		5'		5'		3'	
Réveil C.		15è'		6è'		7è'		6è'	
Vomissements		+++		0		0		0	
Localisation de la veine		pli du coude G		Avant bras G		Avant bras G			
T. A.		11 2è' 10 4è' 10 8è' 10 20è' 11		12 3è' 12 4è' 12 7è' 12		14 1è' 12 3è' 12 8è' 14		16 2è' 12 3è' 13 5è' 14 6è' 16	
Incidents veineux		0		0		0		0	
Autres inci- dents		analgésie mauvaise:		agitation pleurs au réveil		analgésie 0 cris		0	

Nom.	Sexe	BE.	F	AL.	M	ME.	M	LE.	M
Age	Poids	58	60	42	83	45	70	32	75
Intervention	Incision	Ponction	Ponction	Ponction	Incision				
	abcès	genou D	genou G	abcès					
Examen Clinique	Tachycardie	0	Ethyl	Ethyl					
Prémédication:	0	Morphine	Dolosal	Morphine					
		1 cg	1 cg	1 cg					
		Atropine	Atropine	Atropine					
		3/4 mg	1/2 mg	1/2 mg					
Vitesse injection	6"	6"	7"	9"					
C %	5 %	5 %	5 %	2,5 %					
			2,5 %						
Doss Init.	200 mg	450 mg	500 mg	350 mg					
Dose suiv.	50 mg	250 mg	250 mg	0					
		100 mg	200 mg						
		100 mg	75 mg						
Nbre inj.	2	4	4	1					
Curares	0	0	0	0					
N2O + O2	0	0	0	0					
Durée int.	5'	7'	10'	4'					
Réveil C.	9è'	7è'	12è'	5è'					
Vomissements	+++	0	0	0					
Localisation de la veine	pli du coude G	avant bras G	avant bras D	avant bras D					
T. A.	10	11	12	13					
	1è' 12	1è' 10	1è' 10	3è' 10					
	4è' 12	3è' 12	4è' 13	4è' 9					
	12è' 10	10è' 12	5è' 11	7è' 11					
			7è' 13	10è' 13					
Incidents veineux	0	0	0	0					
Autres Incidents	0	Engourdissement	0	Hoquet					

Nom	Sexe	RE.	F	HA.	M	KR.	M	BA.	F
Age	Poids	43	59	25		18	71	67	68
Intervention		Ponction genou D		Réduction Luxation épaule G		Réduction Luxation épaule G		Réduction Luxation épaule G	
Examen Clinique		0		0		0		Arythmie complète	
Prémédication		0		0		0		0	
Vitesse Injection		6"		7"		6"		5"	
C %		5 %		5 %		5 %		5 %	
Dose Init.		300 mg		350 mg		300 mg		250 mg	
Dose suiv.		150 mg		150 mg		0		0	
Nbre Inj.		2		2		1		1	
Curares		0		0		0		0	
N2O + O2		6+4		0		0		6+4	
Durée Int.		5'		2'		3'		3'	
Réveil C.		6è'		4è'		4è'		6è'	
Vomissements		0		0		0		0	
Localisation de la veine		pli du coude G		avant bras droit		pli du coude D		avant bras droit	
T. A.		14 2è' 12 6è' 13 9è' 13		14 1è' 12 3è' 13 6è' 14		14 1è' 10 3è' 11 10è' 12 15è' 14		15 2è' 10 3è' 10 5è' 12 20è' 15	
Incidents veineux		0		0		0		0	
Autres Incidents		Pleurs au réveil		0		0		0	

Nom. Age	Sexe Poids	MA. 36	M 80	BR. 82	F 45	BO. 34	M 64	RU. 30	M 86
Intervention		Réduction Luxation épaule G		Réduction Luxation épaule G		Réduction Luxation épaule G		Réduction Luxation épaule G	
Examen Clinique		0		Arythmie complète		0		0	
Prémédication		0		0		Morphine 1 cg Atropine 0,5 mg		0	
Vitesse Injection		5"		7"		7"		10"	
C %		5 %		2,5 %		2,5 %		5 %	
Dose Init.		300 mg		200 mg		300 mg		400 mg	
Dose suiv.		0		150 mg 100 mg 100 mg		0		100 mg	
Nbre Inj.		1		4		1		2	
Curares		0		0		0		0	
N2O + O2		0		6+4		0		6+4	
DURée Int		2'		8'		3'		3'	
Réveil C.		2è'		9è'		4è'		5è'	
Vomissements		0		0		0		0	
Localisation de la veine		avant bras D		avant bras D		avant bras D			
T. A.		15 1è' 10 2è' 11 6è' 13 10è' 15		19 1è' 15 4è' 17 8è' 18 12è' 19		14 2è' 11 4è' 12 7è' 14		12 1è' 9 3è' 10 6è' 11 10è' 12	
Incidents veineux		0		0		0		0	
Autres Incidents		0		Cauchemar		Agitation Cauchemar		pas de résolution musculaire	

Nom.	Sexe	BR.	M	ME.	F	BO.	F	DR.	F
Age	Poids	19	60	60	63	58	75	65	
Intervention		Réduction Luxation épaule D		Réduction Luxation épaule D		Réduction Luxation coude G		Réduction P. colles D	
Examen Clinique		0		0		Diabète		Déshydratation	
Prémédication		0		0		0		Sedol 1 Atropine 1/4	
Vitesse Injection		6"		11"		9"		10"	
C %		5 %		2,5 %		5 %		5 %	
Dose Init.		300 mg		250 mg		350 mg		500 mg	
Dose suiv.		0		0		0		0	
Nbre Inj.		1		1		1		1	
Curares		0		0		0		0	
N2O + O2		0		0		0		6+4	
Durée Int.		2'		3'		3'		10'	
Réveil C		3è'		4è'		4è'		11è'	
Vomissement		0		0		0		0	
Localisation de la veine		avant bras G		avant bras G		pli du coude G			
T. A.		13 1è' 10 3è' 10 5è' 11 7è' 13		17 1è' 13 3è' 13 6è' 14 8è' 16		16 2è' 12 4è' 13 8è' 15 9è' 16		15 3è' 15 6è' 14 10è' 15	
Incidents veineux		0		0		0		0	
Autres Incidents		gout indé- finissable dans la bouche		pleurs au réveil		0		0	

Non Age	Sexe Poids	PA. 72	F 72	FE. 40	F 64	LE. 29	M	RY. 25	M 47
Intervention		Réduction P. colles G		Ponction genou droit		Pansement		Pansement	
Examen Clinique		Arythmie complète		0		0		0	
Prémédication		0		0		Sedol 1 Atropine 1/4		Atropine 1/4 Théralène 1	
Vitesse Injection		6"		5"		5"		5"	
C %		5 %		2,5 %		2,5 %		2,5 %	
Doss Init.		300 mg		300 ng		250 ng		225 mg	
Dose suiv.		100 mg 50 mg		100 mg 100 mg		100 mg x 8		125 mg 100 mg 75 mg	
Nbre Inj.		3		3		9		4	
Curares		0		0		0		0	
N20 + O2		0		0		6+4		6+4	
Durée Int.		10'		3'		17'		19'	
Réveil C		12è'		5è'		20è'		21è'	
Vomissement		0		0		0		0	
Localisation de la veine		pli du coude G		pli du coude G		avant bras G		avant bras D	
T. A.		16 2è' 11 3è' 13 6è' 14 12è' 16		14,5 2è' 13 6è' 15		13 3è' 11 9è' 11 15è' 13 20è' 13		10 3è' 9 6è' 9 9è' 11 15è' 9 24è' 11	
Incidents veineux		0		0		0		0	
Autres Incidents		0		Cauchemar pas de relâchement musculaire		0		Hoquets	

Nom	Sexe	DE.	F	SA.	M	BO.	M	BA.	F
Age	Poids	58	60	18		51	78	38	57
Intervention	Incision d'hématome infecté		Incision d'abcès jambe D		Ablation matériel		Ablation matériel		
Examen Clinique	Tachycardie		0		0		Basedow		
Prémédication	0		Morphine 1cg Atropine 1/2mg		Morphine 1cg Atropine 1/2mg		Dolosal 100mg Phénergan 1/2mg		
Vitesse Injection	6"		7"		7"		8"		
C %	5 %		5 %		5 %		5 %		
Dose Init.	200 mg		350 mg		400 mg		300 mg		
Dose suiv.	50 mg		2 x 200 3 x 150		350 mg		275 mg		
Nbre Inj.	2		6		2		2		
Curares	0		0		0		0		
N20 + O2	0		6+4		0		6+4		
Durée Int.	5'		19'		8'		11'		
Réveil C.	9è'		22è'		10è'		15è'		
Vomissement	+++		0		0		0		
Localisation de la veine	pli du coude G		pli du coude G		avant bras G		avant bras D		
T. A.	10 1è' 12 4è' 12 12è' 11 15è' 10		12 2è' 10 6è' 12 9è' 10 21è' 12		13 3è' 11 6è' 12 7è' 11 10è' 13		12 1è' 10 2è' 11 4è' 12 15è' 12		
Incidents veineux	0		0		0		0		
Autres Incidents	0		0		0		Cauchemar Bouche sèche		

Nom	Sexe	GA.	F	BO.	F	UN.	F	DI.	F
Age	Poids	49	61	64	54	54		65	90
Intervention	Ablation : matériel			Réduction : P. colles : G		Réduction : P. colles : G		Broche trans- tibiale	
Examen Clinique	0			H.T.A.		0		0	
Prémédication	Morphine 1cg Atropine 1/2mg			0		0		0	
Vitesse Injection	5"			4"		6"		10"	
C %	5 %			5 %		2,5 %		5 %	
Dose Init.	360 mg			200 mg		300 mg		500 mg	
Dose suiv.	0			2 x 100		50 x 5		0	
Nbre Inj.	1			3		6		1	
Curares	0			0		0		0	
N2O + O2	0			0		0		0	
Durée Int.	5'			7'		12'		3'	
Réveil C.	7è'			9è'		14è'		6è'	
Vomissement	0			0		+++		0	
Localisation de la veine	pli du coude D					pli du coude G			
T. A.	13 1è' 9 3è' 9 5è' 11 9è' 12			18 2è' 15 6è' 17		15 2è' 13 6è' 15 15è' 16		14 2è' 10 5è' 11 7è' 12	
Incidents veineux	0			0		0		0	
Autres Incidents	Mouvements cloniques pleurs			0		0		0	

Nom	Sexe	RO.	M	CH.	F
Age	Poids	72	72	18	40
Intervention		Broche		Broche	
		transti-		transti-	
		biale		biale	
Examen		0		0	
Clinique					
Prémédication		0		Sedol 1	
Vitesse		6"		11"	
Injection					
C %		2,5 %		2,5 %	
Dose Init.		300 ng		250 ng	
Dose suiv.		150 mg		200 ng	
Nbres Inj.		2		2	
Curares		0		0	
N2O + O2		0		6+4	
Durée Int.		6'		6'	
Réveil C.		10è'		9è'	
Vomissement		0		0	
Localisation		pli du		avant bras	
de la veine		coude G		G	
T. A.		8,5		11	
		2è'10		2è' 12	
		7è'11		8è' 12	
		12è' 8		11è' 11	
Incidents		0		0	
veineux					
Autres		0		Trenble-	
Incidents				ments au	
				réveil	

COMPARAISONS ET CONCLUSIONS

Les résultats de notre étude sur le Propanidide doivent être comparés à ceux des autres auteurs, et en particulier à ceux de HORATZ, FREY, ZINDLER, CLARKE, DUNDEE et VOURE'H qui en fit l'expertise en France.

TECHNIQUES ET PRECAUTIONS A PRENDRE

Ces auteurs recommandent d'éviter l'injection du Propanidide dans les veines du pli du coude et d'utiliser de préférence les veines du dos de la main ou de l'avant bras, afin d'éviter une injection intra-artérielle accidentelle, ce qui paraît devoir être éliminé par la palpation du vaisseau avant toute injection et la connaissance des zones dangereuses.

Le produit doit être injecté à jeûn ou 3 à 6 heures après un repas. Il n'est pas nécessaire de faire une prénédication mais l'administration d'un analgésique permet d'augmenter la durée de l'anesthésie et d'obtenir une analgésie post-opératoire que le Propanidide seul ne procure pas.

Le rythme d'injection que la majorité des auteurs nous propose est de 20 à 25 milligrammes par seconde ; ils pensent qu'une injection plus rapide pourrait augmenter les risques d'apnée.

Dans notre étude, le rythme d'injection fut de 40 à 60 milligrammes par seconde, et le pourcentage de dépression respiratoire ne semble pas être supérieur à celui des autres statistiques. Ce rythme permet par ailleurs d'obtenir une narcose avec des doses initiales inférieures à celles des autres auteurs.

Posologie :

Notre dose initiale moyenne fut de l'ordre de 300 milligrammes chez l'adulte ; des doses progressivement décroissantes peuvent être injectées par la suite pour prolonger la durée de l'anesthésie. Nous n'avons pas pratiqué d'anesthésie chez l'enfant, la majorité des auteurs propose 50 milligrammes par année d'âge.

RESULTATS

L'anesthésie s'installe rapidement, en 30 secondes environ.

Après l'injection, on note une période d'hyperventilation (5 à 10 inspirations profondes). Cette phase d'hyperventilation peut être suivie d'une phase d'apnée. En l'absence de cette dernière, une phase de dépression respiratoire est presque toujours notée ; comme l'apnée, elle est de courte durée, ne dépassant pas quelques secondes. L'apnée s'observerait surtout après l'emploi de doses importantes, supérieures à 10 millilitres. La phase d'hyperventilation peut être réduite par une prémédication appropriée (opiacés). Après ces deux phases, la fréquence et la ventilation reviennent sensiblement à la normale.

La durée de l'anesthésie dépend de la dose injectée ; 250 milligrammes entraînent une anesthésie de 4 à 5 minutes, 500 milligrammes, une anesthésie un peu plus longue. La durée de l'anesthésie peut atteindre 12 minutes s'il y a eu prémédication.

Le réveil est rapide. Des tests psycho-moteurs précis ont montré que les sujets anesthésiés retrouvaient un comportement entièrement normal en 25 minutes.

La période d'analgésie post-opératoire est également très courte, ce qui peut conduire à prescrire rapidement des antalgiques.

Ainsi qu'il est possible de le constater, ces résultats correspondent aux nôtres, à deux exceptions près :

- les doses initiales citées par les auteurs sont en général nettement supérieures à celles que nous avons utilisées,
- nous n'avons pas remarqué d'allongement notable de l'anesthésie chez les sujets ayant reçu une prémédication dont les seuls mérites, à notre avis, sont d'amener le malade calme et détendu en salle d'opérations et de provoquer une analgésie post-opératoire.

TOLERANCE GENERALE

On a noté quoique rarement, la survenue de vomissements, de vertiges, de hoquets, de secousses de toux. Quelques auteurs ont signalé des spasmes laryngés qui, en réalité, seraient limités à un stridor laryngé. Il semble exister fréquemment une certaine agitation et des mouvements de déglutition qui apparaîtraient surtout après injection rapide du produit. On

a signalé également la possibilité de rigidité musculaire, de tremblements qui ont pu troubler l'intervention.

TOLERANCE CARDIO-VASCULAIRE

On peut observer, surtout au cours de la phase d'hyperventilation, une chute habituellement modérée des pressions artérielles systoliques et diastoliques. En général, la tension artérielle revient à la normale avant la fin de l'anesthésie. Il s'y associe habituellement une tachycardie qui cède également en quelques minutes. La chute de la pression artérielle et la tachycardie peuvent être importantes chez les sujets âgés.

Tels sont les résultats des expérimentations cliniques des auteurs, résultats qui peuvent être sensiblement superposés aux nôtres.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Aucun ne fut pratiqué par nous ; nous nous limiterons à rapporter ceux des auteurs.

- Sanguins :

Il n'a été noté aucune modification pathologique des tests hépatiques. La glycémie peut s'élever transitoirement au cours de l'intervention. La numération formule sanguine reste normale sauf dans de rares cas où l'on a observé une légère hyperleucocytose. Il n'a pas été trouvé de modification pathologique du pH.

- Electrocardiographiques :

L'électrocardiogramme n'a montré aucune anomalie en dehors des modifications du rythme cardiaque (tachycardie sinusale).

- Electroencéphalographiques :

Les effets sont stéréotypés. Après une phase de 20 à 30 secondes, sans modification, apparaissent en moins d'une minute des ondes delta mixtes à tendance monomorphes. La régression s'effectue en 7 à 10 minutes en passant par une phase d'irritabilité.

- Rénaux :

Etant donné les incidents qui avaient été publiés à la suite de l'emploi d'un anesthésique de courte durée d'action ultra-brève, étudié récemment : le N,N diéthyl (méthoxy-2 allylphénoxy-4) acétamide, les auteurs ont porté une particulière attention à l'étude du fonctionnement rénal.

Des contrôles de la fonction rénale ont été faits chez 17 opérés après anesthésie par le Propanidide. Aucune anomalie n'a été trouvée (recherche d'albuminurie, de glycosurie, de pigments biliaires, étude de la densité urinaire, du pH, de l'azote résiduel, des clearances, du culot urinaire).

Dans deux cas seulement, il a été observé une leucocyturie abondante le troisième jour après l'intervention. Ce phénomène demeure inexpliqué.

Comme les altérations rénales qui avaient été observées après l'emploi du N,N diéthyl (méthoxy-2 allylphénoxy-4) acétamide, étaient dûes à une hémolyse exagérée, on a dosé chez 21 opérés l'hémoglobine libre du sérum avant et après le Propanidide. L'action hémolytique du Propanidide peut être considérée comme insignifiante ; elle est très inférieure à celle entraînée par le N,N diéthyl (méthoxy-2 allylphénoxy-4) acétamide.

Ces résultats ont été confirmés par des études in vitro. L'hémolyse est beaucoup plus faible après le Propanidide qu'après le N,N diéthyl (méthoxy-2 allylphénoxy-4) acétamide.

- Artériels :

Dans certaines observations (il s'agissait de malades qui devaient subir une amputation), on a pu faire un examen histologique de fragments d'artère cubitale et tibiale après injection intra-artérielle. Il n'a été noté aucune altération. Cependant, ces résultats restent d'interprétation délicate, car on n'a pas examiné les capillaires.

Pour les veines, contrairement au Détrovel, tous les auteurs sont d'accord pour dire que les incidents veineux sont exceptionnels et bénins. Même en cas d'injection para-veineuse, il n'a pas été observé de nécrose.

LES INDICATIONS

Les indications découlent des propriétés du Propanidide : fugacité d'action, destruction et élimination rapides, absence de "queue de narcose", le réveil est vite complet et il semble que 15 à 20 minutes après la fin de l'intervention, il soit total, non perturbé.

Le Propanidide paraît être particulièrement indiqué pour toutes les interventions de courte durée, comprises entre 5 et 15 minutes, ne nécessitant pas de relâchement musculaire important (réduction de luxations, de fractures, incisions d'abcès, de panaris, ponction de genou...).

Dans de rares cas, il peut être employé comme agent inducteur d'anesthésies de moyenne ou longue durée, mais il ne semble pas que cette indication puisse être retenue outre mesure.

Le Propanidide est donc particulièrement indiqué pour les malades dits ambulatoires, avec toutes les réserves attachées à ce terme.

LES CONTRE INDICATIONS

Elles semblent très réduites du fait de la bonne tolérance du Propanidide qui n'entraîne que peu de phénomènes centraux et périphériques. Il semble contre indiqué en ce qui concerne :

- l'enfant, du fait de la difficulté souvent rencontrée à trouver une veine de bon calibre ou tout simplement une veine ; des cauchemars pouvant retentir sur le psychisme seront probablement une limitation à son utilisation chez les moins de 10 ans.

- Bien qu'il n'y ait pas eu d'accident rapporté, il semble raisonnable d'éviter l'utilisation du Propanidide en cas d'atteinte rénale sévère, d'anémie hémolytique, d'affection cardiovasculaire sérieuse.

C O N C L U S I O N S

Le Propanidide (2 180 TH) est un anesthésique intra-veineux, non barbiturique, d'action ultra-brève et rapide. Aux doses cliniques et pour une injection unique, sa durée d'action ne dépasse pas quelques minutes, mais il est possible d'augmenter cette durée par des injections répétées à des doses progressivement décroissantes, pour une durée comprise entre 5 et 15 minutes.

A côté de cette action anesthésique, le Propanidide possède des propriétés qui retiendront l'attention de tout anesthésiste :

- action analeptique respiratoire transitoire ou tout au moins absence de toute dépression importante durable,

- destruction rapide par un phénomène estérasique et le fait que les produits de dégradation ne possèdent ni propriétés anesthésiques ni propriétés toxiques,

- absence de séquelle post-narcotique et notamment de désorientation.

Ces propriétés sont identiques à celles de son prédécesseur, le Détrovel, qui comme lui appartient à la famille de l'Eugénol. Contrairement à ce dernier, qui dut être retiré

pharmacopée, du fait de la grande fréquence des accidents veineux qu'il provoquait, il ressort de toutes les études que le propanidide n'a pas d'action irritative sur le système veineux. Les incidents qu'il provoque sont réduits et bénins.

Il semble que le Propanidide puisse être utilisé dans la petite chirurgie quotidienne, comprise entre 5 et 15 minutes, et n'exigeant pas de résolution musculaire importante, à condition d'une entente parfaite entre chirurgien et anesthésiste pour que l'induction soit faite sur la table opératoire même, une fois le malade installé, l'opérateur habillé, prêt à intervenir.

Du fait du réveil complet et rapide, le Propanidide peut être utilisé chez le malade dit ambulatoire, à condition qu'il ait l'estomac vide, sans pour autant supprimer la période de repos sous surveillance médicale avant le retour accompagné du malade à son domicile.

Comme tous les anesthésiques généraux, le Propanidide ne saurait être administré en l'absence d'un matériel complet d'oxygénation et d'intubation pour parer à toute éventualité.

Vu, le Président de Thèse : Vu, le Doyen de la Faculté

M. MERLE D'AUBIGNE

M. BROUET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

P R O P A N I D I D E

ARIOSO G., FLOCCHINI P.A., PREMOLI S. et GORGERINO F.

Le Bayer 1420 : un nouvel anesthésique intra-veineux non barbiturique. Etude clinique et biochimique.
Minerva anest., octobre 1965, 31, n°10, 488-491

AUBERGER H. et MIK SAN LO.

Problème de la tolérance veineuse du propanidide, anesthésique intraveineux à courte durée.
Anaesthesist, juin 1965, 14, ,°6, 190-193

CLARKE R.S.J., DUNDEE J.W. et coll.

Liver function after propanidid and thiopentone anesthesia. Brit. J. Anaesth. , vol. 33, 6, 415
juin 1965

CLAUBERG G.

Etude expérimentale chez l'animal sur le comportement du test fonctionnel hépatique après administration répétée du Propanidid, anesthésique de courte durée.
Anaesthesist, juin 1965, 14, n°6, 175-176

EISTERER H. et coll.

Expérience avec le propanidide dans les petites interventions ambulatoires.

Wien. Med. Wschr., 7 aout 1965, 115, n°32, 638-641

GOLDMAN V. et KENNEDY P.

Un anesthésique intraveineux non barbiturique.

Rapport d'un essai pilote (F.B.A. 1420) - (propyl-4-(diétyl-NN-carbanoylmethoxy)-3 methoxy-phenyl-acétate)

Anaesthesia, juil., 1964, 19, n°3, 424-431

GUNNER B.W., HARRISSON G.A., WALKER W.D. et JENKISON I.S.

Le propanidid, un anesthésique à action rapide.

Med. J. Australia, 21 aout 1965, 52 (11, n° 8, 327-329)

HARNISCH H. et GABKA J.

Expériences avec un nouveau narcotique de courte durée, l'"EPONTOL" (propanidide) en chirurgie des maxillaires.

Zahnarztl. Rundschau, 8 nov. 1965, 74, n°11, 424-429

HORATZ K., FREY R. et ZINDLER M.

Die intravenöse Kurznaarkose mit dem neuen Phenoxy-essigsäurederivat Propanidid.

1 vol. 318 pages, Ed. Springer, 1965

HUGUENARD P. et KERN E.

Rapport sur les anesthésiques intraveineux non barbituriques

Anesth. Analg. Réanim. 16, 5, nov-déc. 1959

KERN E.

Table ronde sur l'Anesthésie I.V. au 1er Congrès
Européen d'Anesthésiologie

Vienne 1962

In International anesthesiology clinics, vol. 2

P. 761, Aout 1964

KERN E., SAINT MAURICE J.P.C., RANDEAU de MARSAC F.

Un nouvel anesthésique intraveineux non barbiturique
d'action brève : le 13 245 (Propanidide).

Cahiers Anesth. déc. 1965, 13, n°8, 983-989

LAUWERS P. et VAN DE WALLE J.

Evaluation du Bayer 1420, nouvel anesthésique intra-
veineux (Propanidid).

Acta Anesth. 1964, 15, n°1, 30-38

MAASS et KIDESS

Etude comparative des résidus azotés dans l'utili-
sation du nouvel anesthésique de courte durée, le
Propanidide.

Med. Klin. 15 oct. 1965, 60, n° 42, 1705-1706

MARCEAUL. et PATOINE J.G.

Un nouvel anesthésique intraveineux à action ultra-
courte, le Bayer 1420.

Laval med. juin 1965, 36, n°6, 555-557

PODLESCH I., DREWES J. et KUSTER D.

Anesthésie courte par propanidide (dérivée de
l'acide phénoxyacétique).

Zbl. Chir., 23 mai 1964, 89, n°21, 769-774

REICHEL G., PODLESCH I., ULMER W.T. et ZINDLER M.

Etude de l'action du propanidid anesthésique de courte durée sur la ventilation et le métabolisme gazeux.

Anaesthesist, juin 1965, 14, n°6, 184-190

SCHNEIDER W. et KOSTER H.J.

Anesthésie au propanidide.

Rapport de 500 anesthésies de courte durée.

Munch. Med. Wschr., 17 déc. 1965, 107, n°51, 2607-2610

SCHULE H. et KAHRE D.

Recherches cliniques et expérimentales sur l'action du propanidide dans les interventions de courte durée (narcotique)

Deutsche zahn. 1er janvier 1966, 21,1, 235-240

Table ronde du II^e Congrès Mondial d'Anesthésiologie.

Sao Paulo, Sept. 1964, Fortschritte in der I.V.

Kurznarkose für ambulante patienten.

Der Anaesthesist, 24, 3, 88, mars 1965

WYANT G.M. et ZOERB D.L.

Le propanidide, un nouvel anesthésique intraveineux non barbiturique.

Canad. Anaesth. Soc. J. nov. 1965, 12, n°6, 569-586
10 tabl.

WYNANDS J.E. et BURFOOT M.F.

Etude clinique de propanidide (FBA 1420)

Canad. Anesth. Soc. J., nov. 1965, 12, n°6, 587-594

ZINDLER M.

Expériences cliniques avec le propanidide ; un nouvel anesthésique non barbiturique d'action ultra-courte.

Anesth. Analg. Réanim. juil-aout-sept. 1965, 22, n° 3, 437-456, 6 tabl.

ZINDLER M.

Expérimentation clinique du propanidide ; un nouvel anesthésique non barbiturique, d'action ultra-courte.

Med. et Hyg. 4 nov. 1964, 22, n°661, 940-941



EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V* -
ODÉ 58-90